

Янковская Л.В.¹, Снежицкий В.А.¹, Новогран В.И.²**ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЯ ВИТАМИНА D С АКТИВНОСТЬЮ
РЕНИНА ПЛАЗМЫ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**¹УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь;²УЗ «Городская клиническая больница № 3 г. Гродно», 230000, Гродно, Беларусь

Целью исследования была оценка активности ренина плазмы (АРП) и её взаимосвязи с учётом уровня 25-гидроксивитамина D — 25(OH)D в крови у пациентов с артериальной гипертензией II степени. Обследовано 228 пациентов (186 женщин и 42 мужчины, средний возраст $52,4 \pm 7,6$ года) с артериальной гипертензией II степени. Все обследованные были разделены на 2 группы: 1-ю группу составил 51 пациент с оптимальным уровнем витамина D в организме — 25(OH)D 130 нг/мл , 2-ю — 177 пациентов с гиповитаминозом D — 25(OH)D $< 30 \text{ нг/мл}$. Во 2-й группе активность ренина плазмы — АРП ($0,88 [0,61; 1,80] \text{ нг/мл в час}$) и уровень паратиреоидного гормона ($38,6 [26,3; 52,1] \text{ нг/мл}$) были выше ($p < 0,05$), чем в 1-й группе — $0,56 [0,38; 1,09] \text{ нг/мл в час}$ и $29,8 [21,6; 44,1] \text{ нг/мл}$ соответственно. Во 2-й группе уровень нитратов/нитритов ($18,57 \pm 6,56 \text{ мкмоль/л}$) и кальция крови ($2,34 \pm 0,15 \text{ ммоль/л}$) был ниже ($p < 0,05$), чем в 1-й группе — $21,57 \pm 6,92 \text{ мкмоль/л}$ и $2,40 \pm 0,18 \text{ ммоль/л}$ соответственно. Достоверных различий показателей эхокардиографии в группах не было. Установлена отрицательная корреляционная взаимосвязь АРП с уровнем 25(OH)D в сыворотке крови. Отмечена слабая отрицательная корреляционная взаимосвязь АРП с эндотелийзависимой вазодилатацией ($r = -0,15$, $p = 0,05$), эта взаимосвязь при гиповитаминозе D усиливается ($r = -0,24$, $p = 0,007$), а при оптимальном уровне витамина D становится недостоверной, что подчёркивает влияние витамина D как на функцию сосудистого эндотелия, так и на взаимодействие АРП с эндотелием. АРП имеет прямые корреляционные взаимосвязи с толщиной стенок левого желудочка, массой миокарда левого желудочка и отрицательную корреляционную взаимосвязь с фракцией выброса левого желудочка, большие выраженные при гиповитаминозе D, что отражает влияние АРП на структурно-функциональное состояние миокарда.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; активность ренина плазмы; 25-гидроксивитамин D.

Для цитирования: Янковская Л.В., Снежицкий В.А., Новогран В.И. Взаимосвязь уровня витамина D с активностью ренина плазмы у пациентов с артериальной гипертензией. *Клин. мед.* 2017; 95 (9): 803—809.
DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-9-803-809>

Для корреспонденции: Янковская Людмила Валерьевна — канд. мед. наук, доц., зав. каф. поликлинической терапии;
e-mail: yankovliuda@yandex.ru

Yankovskaya L.V.¹, Snezhitskiy V.A.¹, Novogran V.I.²**THE RELATIONSHIP BETWEEN VITAMIN D LEVELS AND PLASMA RENIN ACTIVITY IN PATIENTS
WITH ARTERIAL HYPERTENSION**¹Grodno State Medical University, Grodno, Belarus;²Third City Hospital, 230000, Grodno, Belarus

The aim of the study was to evaluate plasma renin activity (PRA) and its relationship with the level of 25-hydroxyvitamin D (25 (OH) D) in the blood in patients with stage II arterial hypertension (AH). We examined 228 patients (186 women and 42 men, mean age $52,4 \pm 7,6$ years). They were divided into two groups, one ($n = 51$) with optimal vitamin D levels (25 (OH) D $\geq 30 \text{ ng/ml}$), the other ($n = 177$) with D-hypovitaminosis (25 (OH) D $< 30 \text{ ng/ml}$). In this group, PRA ($0,88 [0,61; 1,80] \text{ ng/ml/h}$) and the level of parathyroid hormone ($38,6 [26,3; 52,1] \text{ pg/ml}$) were higher ($p < 0,05$), than in the former group ($0,56 [0,38; 1,09] \text{ ng/ml/h}$ and $29,8 [21,6; 44,1] \text{ pg/ml}$ respectively). In group 2, the nitrate/nitrite level ($18,57 \pm 6,56 \text{ } \mu\text{mol/l}$) and blood calcium ($2,34 \pm 0,15 \text{ mmol/l}$) were lower ($p < 0,05$) than in group 1 ($21,57 \pm 6,92 \text{ } \mu\text{mol/l}$ and $2,40 \pm 0,18 \text{ mmol/l}$ respectively). No significant differences in results of echocardiography between the groups was apparent. We documented negative correlation between PRA and serum 25(OH)D level. PRA showed weak negative correlation with endothelium-dependent vasodilation ($R = -0,15$; $p = 0,05$); this relationship became even more evident ($R = -0,24$; $p = 0,007$) in patients with D-hypovitaminosis but was insignificant in those having the optimal level of vitamin D. It suggests the influence of vitamin D on vascular endothelial function and PRA interaction with endothelium. PRA shows positive correlation with the left ventricular wall thickness, left ventricular myocardial mass and negative correlation with the left ventricular ejection fraction, both being more pronounced in patients with D-hypovitaminosis and reflecting the influence of PRA on the structural and functional state of the myocardium.

Key words: arterial hypertension; plasma renin activity; 25-hydroxy-vitamin D.

For citation: Yankovskaya L.V., Snezhitskiy V.A., Novogran V.I. The relationship between vitamin D levels and plasma renin activity in patients with arterial hypertension. *Klin. med.* 2017; 95 (9): 803—809. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-9-803-809>

For correspondence: Lyudmila V. Yankovskaya — MD, PhD, ass. prof., head of Outpatient Dpt.;
e-mail: yankovliuda@yandex.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 25.08.16
Accepted 18.10.16

Уже общепризнанно, что ренин является одним из важнейших факторов, участвующих в регуляции ар-

териального давления (АД). Несмотря на то что ренин сам по себе не обладает прессорными свойствами, он

является ключевым ферментом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), запускающим преобразование ангиотензиногена в ангиотензин I, который далее под действием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) преобразуется в ангиотензин II — мощный сосудосуживающий фактор. Необходимо подчеркнуть, что если последующие этапы активации РААС и образования ангиотензина II могут осуществляться при участии ряда ферментов (химаза, катепсин G, тонин, калликреин), то образование ангиотензина I из ангиотензиногена невозможно без участия ренина, что и придаёт этому ферменту статус ключевого, контролирующего активность РААС. Соответственно традиционным методом оценки состояния РААС признано определение активности ренина плазмы (АРП) [1].

Высокая частота гиповитаминоза D среди населения и установленная в метаанализах сильная обратная и, видимо, независимая ассоциация уровня 25-гидрокситамина D — 25(OH)D — в крови со значениями АД, развитием артериальной гипертензии (АГ), риском сердечно-сосудистых осложнений и смертностью позволяют рассматривать низкий уровень витамина D как новый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний в целом и АГ в частности [2—4]. Среди механизмов, посредством которых витамин D может влиять на развитие и течение АГ, прежде всего выделяют его влияние на активность РААС [5—7] и функцию эндотелия [8, 9]. Влияние витамина D на активность РААС доказано через геномный механизм, поскольку ген ренина в промоторной области имеет витамин D-чувствительный элемент, посредством которого происходит непосредственное регулирующее воздействие 1,25(OH)₂D₃ (кальцитриол) на выработку ренина и при активации рецепторов витамина D секреция ренина подавляется [10, 11]. Кальцитриол образуется в почках из 25(OH)D посредством фермента 1 α -гидроксилазы и является наиболее активной формой витамина D с периодом полураспада всего 4 ч. Оценку концентрации кальцитриола чаще проводят в исследованиях на животных, в то время как у людей чаще используют определение в сыворотке крови наиболее стабильной формы витамина D — 25(OH)D, имеющей период полураспада 2—3 нед и концентрацию в крови в 1000 раз выше, чем у кальцитриола. Обе формы, как правило, хорошо коррелируют между собой, в то же время при низком уровне 25(OH)D содержание кальцитриола в крови может оставаться нормальным, соответственно работа геномного механизма взаимосвязи с РААС будет сохранена. К настоящему времени имеются единичные исследования у пациентов с АГ, указывающие на достоверную независимую взаимосвязь между 25(OH)D и АРП, 25(OH)D и ангиотензином II [7, 12]. Данные отдельных исследований не показывают обратной взаимосвязи между 25(OH)D и АРП [13]. Учитывая известные геномные механизмы влияния кальцитриола на активность РААС, негативное прогностическое значение повышения АРП, недостаток клинических исследований и их

противоречивость при оценке взаимосвязи 25(OH)D с РААС, видится актуальным и перспективным оценка АРП, его влияние при разном уровне 25(OH)D в крови.

Целью исследования была оценка АРП и ее взаимосвязи с учётом уровня 25(OH)D в крови у пациентов с АГ II степени.

Материал и методы

Верификация диагноза, степени и риска АГ проводилась в соответствии с Национальными [14] и Европейскими (2013 г.) рекомендациями [15]. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Гродненского государственного медицинского университета. Кровь из вены забирали утром натощак или через 12—14 ч после последнего приёма пищи и лекарств. У всех обследованных измеряли офисное АД, определяли антропометрические показатели (рост, масса тела), рассчитывали индекс массы тела (ИМТ), проводили биохимическое определение кальция, фосфора, мочевины, креатинина, рассчитывали клиренс креатинина по формуле Кокрофта—Голта (Cockcroft—Gault) [14], выполняли электрокардиографию (ЭхоКГ).

Оценка обеспеченности организма витамином D проводилась по уровню в сыворотке крови 25(OH)D методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением реагентов DRG (США). Уровень 25(OH)D 30—80 нг/мл расценивался как оптимальный, уровень 25(OH)D < 30 нг/мл — как гиповитаминоз D [2]. Определение концентрации паратиреоидного гормона (ПТГ) в сыворотке крови также проводилось методом ИФА с применением реагентов DRG (США).

Оценка АРП оценивалась методом ИФА с применением реагентов DRG (США) и предусматривала 2 этапа инкубации. Расчёт АРП в каждом образце проводился с помощью формулы, указанной в инструкции. Результаты выражались в единицах массы ангиотензина I к объёму плазмы крови человека в единицу времени. Значения АРП в контрольной группе — 0,72 [0,50; 0,81] нг/мл в час — расценивались как нормальные.

Оценку эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) проводили методом компьютерной импедансометрии на аппаратно-программном комплексе «Импекард-М» (Беларусь) при выполнении пробы с реактивной гиперемией. В качестве информативной реографической величины оценивали относительное изменение максимальной скорости кровенаполнения в течение 1 мин после декомпрессии. Признаком вазомоторной дисфункции эндотелия считалось значение $\Delta dz/dt < 12\%$. Оценка суммарного содержания конечных метаболитов оксида азота (NO) — нитратов/нитритов — в плазме крови проводилась спектрофотометрическим методом с применением реактива Грисса [16]. Определение уровня эндотелина-1 в сыворотке крови проводилось методом ИФА с использованием реагентов «IBL» (Япония).

Эластические свойства артерий определялись измерением скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) по сосудам смешанного типа (сонная—лучевая

артерия) методом компьютерной импедансометрии на аппаратно-программном комплексе «Импекард-М». Диапазон нормальных значений указанного прибора для артерий смешанного типа соответствует величине СРПВ < 10,2 м/с.

ЭхоКГ выполняли с использованием ультразвукового аппарата высокого класса GELogic P5 Premium (Корея) фазированным секторным датчиком с частотой 2—4 мГц в режимах М, В, РW, СW и цветного доплеровского картирования. Определялись следующие показатели: диаметр аорты на уровне аортального клапана, восходящего отдела, дуги и нисходящего отдела аорты, диаметр левого предсердия (ЛП), конечно-диастолический размер, конечно-систолический размер, конечно-диастолический объём, конечно-систолический объём (КСО) левого желудочка (ЛЖ). Расчёт КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, ударного объёма (УО), фракции выброса (ФВ) ЛЖ проводился в М- (L. Teichholz) и В-модальном (Simpson) режимах. Оценивалась толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) ЛЖ во время диастолы и систолы, толщина задней стенки ЛЖ во время диастолы и систолы. Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывалась по формуле R. Devereux [15]. Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывался как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела (ППТ). Рассчитывали следующие индексированные показатели: конечно-диастолический индекс — как отношение объёма ЛЖ во время диастолы к ППТ; конечно-систолический индекс как отношение объёма ЛЖ во время систолы к ППТ; индекс конечно-диастолического диаметра — как отношение размера ЛЖ во время диастолы к ППТ; индекс конечно-систолического диаметра — как отношение размера ЛЖ во время систолы к ППТ. Оценивали диаметр выходного тракта ЛЖ, скорость кровотока и систолический градиент давления в выходном отделе ЛЖ, верхненижний и поперечный размеры правого предсердия (ПП), диастолический размер правого желудочка (ПЖ), толщину передней стенки ПЖ. Визуально оценивали наличие утолщения стенки аорты и атеросклеротических бляшек как признак атеросклероза аорты.

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием программы Statistica 10.0. Данные представлены в виде средних значений \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$) для нормально распределённых переменных (по критерию Колмогорова—Смирнова) и в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [Q25—Q75] для переменных, отличных от нормального распределения. Достоверность различий показателей в группах оценивали

по критерию Манна—Уитни. Для оценки взаимосвязи между переменными использовали непараметрический корреляционный анализ Спирмена (r). Нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Обследовано 228 пациентов (186 женщин и 42 мужчины, средний возраст $52,4 \pm 7,6$ года) с АГ II степени. Длительность АГ составляла 5 [3; 10] лет, ИМТ — $30,7 \pm 5,5$ кг/м², систолическое АД/диастолическое АД 140 [130; 160] / 90 [80; 100] мм рт. ст. Уровень ПТГ составил в среднем 36,5 [25,2; 51,2] нг/мл, АРП — 0,87 [0,52; 1,43] нг/мл/ч, уровень мочевины — $5,3 \pm 1,2$ ммоль/л, креатинина — $70,9 \pm 16,6$ мкмоль/л, клиренс креатинина — 108,0 [88,4; 142,3] мл/мин. Содержание 25(ОН)D в сыворотке крови составило в среднем $21,8 \pm 12,1$ нг/мл, при этом гиповитаминоз D встречался у 77,6% обследованных с АГ II степени.

С учётом уровня 25(ОН)D в сыворотке крови все обследованные были разделены на 2 группы: 1-ю группу составил 51 пациент с оптимальным уровнем витамина D в организме — 25(ОН)D ≥ 30 нг/мл, 2-ю группу — 177 пациентов с гиповитаминозом D — 25(ОН)D < 30 нг/мл; общая характеристика обследованных представлена в табл. 1.

Как видно из представленных в табл. 1 данных, АРП была выше ($p = 0,0035$) в группе с гиповитаминозом D по сравнению с группой с оптимальным уровнем витамина D в крови. По данным литературы, повышение

Таблица 1
Общая характеристика групп исследования, разделённых по уровню витамина D

Показатель	1-я группа	2-я группа
Возраст, годы ($M \pm SD$)	$52,5 \pm 6,7$	$52,4 \pm 7,9$
Длительность АГ, годы ($M \pm SD$)	$6,8 \pm 4,9$	$6,9 \pm 4,7$
ИМТ, кг/м ² ($M \pm SD$)	$30,4 \pm 5,4$	$30,8 \pm 5,5$
САД, мм рт. ст., Me [Q25—Q75]	140 [135,0; 160,0]	140 [130,0; 160,0]
ДАД, мм рт. ст., Me [Q25—Q75]	90,0 [90,0; 100,0]	90,0 [80,0; 100,0]
25(ОН)D, нг/мл ($M \pm SD$)	$39,8 \pm 7,7$	$16,6 \pm 7,1^*$
ПТГ, нг/мл, Me [Q25—Q75]	29,8 [21,6; 44,1]	38,6 [26,3; 52,1]*
Кальций крови, ммоль/л ($M \pm SD$)	$2,40 \pm 0,18$	$2,34 \pm 0,15^*$
Фосфор крови, ммоль/л ($M \pm SD$)	$1,02 \pm 0,22$	$1,03 \pm 0,24$
АРП, нг/мл в час, Me [Q25—Q75]	0,56 [0,38; 1,09]	0,88 [0,61; 1,80]*
Мочевина, ммоль/л ($M \pm SD$)	$4,9 \pm 1,1$	$5,3 \pm 1,2$
Креатинин, мкмоль/л ($M \pm SD$)	$64,9 \pm 20,2$	$72,7 \pm 14,9^*$
Клиренс креатинина, мл/мин, Me [Q25—Q75]	113,7 [94,2; 169,8]	106,4 [88,1; 130,6]*
СРПВ, м/с, Me [Q25—Q75]	6,8 [4,8; 8,3]	6,4 [4,9; 9,2]
ЭЗВД, %, Me [Q25—Q75]	5,7[–6,6; 22,6]	7,2[–11,9; 23,5]
Нитраты/нитриты, мкмоль/л ($M \pm SD$)	$21,57 \pm 6,92$	$18,57 \pm 6,56^*$
Эндотелин-1, пг/мл, Me [Q25—Q75]	0,57 [0,45; 0,66]	0,54 [0,37; 0,66]

Примечание. * — достоверные различия ($p < 0,05$) показателей в группах по критерию Манна—Уитни.

Таблица 2

Показатели ЭхоКГ в группах исследования ($M \pm SD$)

Показатель	1-я группа	2-я группа
Диаметр аорты, мм, на уровне:		
аортального клапана	29,21 \pm 2,91	29,79 \pm 2,87
восходящего отдела	29,88 \pm 2,31	30,72 \pm 3,10
дуги	24,05 \pm 1,19	24,48 \pm 1,89
нисходящего отдела	22,66 \pm 1,31	22,92 \pm 1,09
ЛП, мм	32,0 \pm 3,73	32,99 \pm 4,09
КДР ЛЖ, мм	50,17 \pm 3,09	50,61 \pm 3,55
КСР ЛЖ, мм	31,95 \pm 2,72	32,78 \pm 3,33
КДО ЛЖ, мл	112,28 \pm 19,6	116,64 \pm 23,23
КСО ЛЖ, мл	37,78 \pm 8,79	40,44 \pm 10,65
УО ЛЖ, мл	74,62 \pm 14,45	75,63 \pm 15,48
ФВ ЛЖ, %	65,97 \pm 4,41	65,86 \pm 2,98
МЖП, мм:		
во время диастолы	11,54 \pm 1,61	11,32 \pm 1,45
во время систолы	15,81 \pm 1,87	15,71 \pm 1,52
ЗСЛЖ, мм:		
во время диастолы	11,03 \pm 1,15	11,05 \pm 1,25
во время систолы	15,68 \pm 1,37	15,66 \pm 1,13
ММЛЖ, г	226,3 \pm 48,82	232,05 \pm 46,40
ИММЛЖ, г/м ²	117,68 \pm 24,55	119,04 \pm 20,23
КДИ, мл/м ²	59,82 \pm 7,91	58,28 \pm 8,15
КСИ, мл/м ²	20,67 \pm 4,20	19,52 \pm 3,99
Индекс КДД, мм/м ²	26,22 \pm 2,29	26,13 \pm 2,37
Индекс КСД, мм/м ²		
Диаметр выходного тракта ЛЖ, мм	20,54 \pm 0,87	20,66 \pm 0,78
Скорость кровотока в ЛЖ, м/с	1,07 \pm 0,12	1,09 \pm 0,18
Систолический градиент в выходном отделе ЛЖ, мм рт. ст.	4,58 \pm 1,24	4,74 \pm 1,73
ПП, мм:		
поперечный размер	30,47 \pm 3,68	30,76 \pm 3,56
вверх/вниз	39,48 \pm 4,30	41,03 \pm 4,46
ПЖ, мм	23,29 \pm 1,85	23,22 \pm 1,10
ПЖ, толщина передней стенки, мм	2,95 \pm 0,40	3,11 \pm 0,70
Атеросклероз аорты, да/нет, %	41/59	43/57

Примечание. КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер; КСР ЛЖ — конечно-систолический размер; КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем ЛЖ; КСО ЛЖ — конечно-систолический объем ЛЖ; УО ЛЖ — ударный объем ЛЖ; МЖП — межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ — задняя стенка ЛЖ; ММЛЖ — масса миокарда ЛЖ; ИММЛЖ — индекс массы миокарда ЛЖ; КДИ — конечно-диастолический индекс; КСИ — конечно-систолический индекс; КДД — индекс конечно-диастолического диаметра; КСД — индекс конечно-систолического диаметра.

АРП является значимым прогностическим признаком и ассоциируется с поражением органов-мишеней, развитием фатальных сердечно-сосудистых и почечных осложнений [6, 17]. Известно, что ренин является антагонистом NO [6], а гиперактивация РААС служит значимым фактором в развитии дисфункции эндотелия [17]. В группе с гиповитаминозом D уровень нитратов/нитритов был ниже ($p = 0,011$), чем в группе без гиповитаминоза D (см. табл. 1). Вероятно, снижение продукции NO обусловлено как повышением АРП, так и низким уровнем витамина D, который оказывает непосредственное влияние на продукцию NO клетками эндотелия путём активации рецепторов витамина D, запускающих работу эндотелиальной NO-синтазы [18]. Вместе с тем различий по уровню эндотелина-1 и ЭЗВД нами не установлено. Вазомоторная дисфункция эндотелия встречалась с одинаковой частотой в обеих группах: 60,8% в 1-й группе и 56,2% во 2-й группе. Уровень ПТГ был выше ($p = 0,02$) в группе с гиповитаминозом D, по сравнению с группой без гиповитаминоза D, а уровень кальция в крови, напротив, был ниже ($p = 0,035$). Повышение уровня ПТГ, так же как и снижение уровня кальция в крови, может расцениваться как независимый предиктор ухудшения функции эндотелия сосудов [19]. Уровень креатинина был выше ($p = 0,014$) у обследованных с гиповитаминозом D по сравнению с показателями у обследованных без гиповитаминоза D, и при этом не превышал референсных значений (≤ 133 мкмоль/л для мужчин и ≤ 124 мкмоль/л для женщин). По клиренсу креатинина представленные группы также различались ($p = 0,05$).

Показатели ЭхоКГ у обследованных с АГ II степени в группах с гиповитаминозом D и без такового представлены в табл. 2, из которой видно, что достоверных различий показателей ЭхоКГ у обследованных с разным уровнем 25(OH)D в сыворотке крови не было.

Для оценки взаимосвязей АРП с исследуемыми показателями проведён корреляционный анализ, статистически значимые результаты которого представлены в табл. 3.

Установлена отрицательная корреляционная взаимосвязь АРП с уровнем 25(OH)D в сыворотке крови (см. табл. 3), что подчеркивает антагонизм во взаимодействии 25(OH)D с АРП, указывая на негеномный механизм влияния витамина D на активность РААС через АРП. В свою очередь АРП корреляционно взаимосвязана с систолическим АД только в группе с гиповитаминозом D ($r = 0,22$; $p = 0,009$).

Положительная корреляционная взаимосвязь АРП с ИМТ (см. табл. 3) указывает на то, что при повышении ИМТ будет повышаться АРП. При сравнении АРП у пациентов с нормальной массой тела ($ИМТ \leq 24,9$ кг/м²) и с ожирением ($ИМТ \geq 30$ кг/м²), установлено, что АРП была выше ($p = 0,04$) при ожирении, составив 0,88 [0,58; 1,96] нг/мл в час, по сравнению с показателями у пациентов с нормальной массой тела — 0,68 [0,40; 1,03] нг/мл в час. Это согласуется с данными исследований,

Таблица 3

Корреляционные взаимосвязи АРП с исследованными показателями у пациентов с АГ II степени

Показатель	<i>r</i>	<i>p</i> -level
ИМТ, кг/м ²	0,18	0,017
Длительность АГ, годы	0,19	0,026
Приём ингибиторов АПФ (иАПФ) до включения в исследование, да/нет	0,25	0,0008
25(ОН)D, нг/мл	-0,15	0,045
ЭЗВД, %	-0,15	0,05
Креатинин, мкмоль/л	0,21	0,005
Показатели ЭхоКГ		
Аорта, нисходящий отдел, мм	0,20	0,03
ЛП, переднезадний размер, мм	0,22	0,01
ФВ ЛЖ, %	-0,26	0,002
МЖП во время диастолы, мм	0,32	0,0003
ЗСЛЖ во время диастолы, мм	0,30	0,0005
ММЛЖ, г	0,23	0,01
ИММЛЖ, г/м ²	0,22	0,016
Скорость кровотока в выходном отделе ЛЖ, м/с	0,19	0,048
ПП, поперечный размер, мм	0,29	0,003
ПЖ, мм	0,27	0,003
Атеросклероз аорты	0,19	0,037

которые указывают, что уровень ренина в плазме крови у пациентов с ожирением может быть в 1,5—2 раза выше, чем у пациентов с нормальной массой тела [1, 20]. Обнаружение всех компонентов РААС в жировой ткани (ангиотензиноген, АПФ, ангиотензин II, рецепторы проренина, ренина и ангиотензина) предполагает её роль в развитии системного эффекта при попадании в кровоток и пополнении циркулирующей РААС, а также её локальное действие непосредственно на жировую ткань. В соответствии с современными представлениями, значимость локальной РААС в развитии кардиоваскулярной патологии во многих случаях превышает значимость циркулирующей. В эксперименте на крысах показано, что в патогенезе АГ ключевую роль играет локальная продукция ангиотензина II, поскольку в хронической стадии процесса АРП и уровень АПФ могут нормализоваться или даже снижаться, тогда как продукция ангиотензина II в стенке сосуда значительно возрастает [21]. Установленная же нами положительная корреляционная взаимосвязь показывает, что чем больше длительность АГ, тем выше может становиться АРП (см. табл. 3). Вместе с тем положительная корреляционная взаимосвязь АРП с приёмом иАПФ до включения в исследование указывает на возможное повышение АРП после предшествующего приёма иАПФ. По данным литературы, на фоне приёма иАПФ по принципу обратной связи может активироваться синтез почечного ренина и повышаться его активность в плазме крови за счёт включения в работу альтернативного пути образо-

вания ангиотензина II, минуя АПФ. Так, в активную работу включаются ферменты химазы, представленные в сердце, сосудистой стенке, жировой ткани, поджелудочной железе, что и обуславливает эффект «ускользания» от действия иАПФ. Детальный анализ АРП у пациентов с АГ II степени показал, что у обследованных с предшествующим приёмом иАПФ (*n* = 134) АРП достоверно (*p* = 0,0009) выше — 0,897 [0,68; 1,91] нг/мл в час, чем у пациентов без предшествующего приёма иАПФ (*n* = 65) — 0,68 [0,44; 1,01] нг/мл в час. Похожий механизм порочного круга АГ запускается и при приёме антагонистов рецепторов к ангиотензину (АРА), которые блокируют действие ангиотензина II на уровне ангиотензиновых рецепторов 1-го типа (AT₁-рецепторов). Через AT₁-рецепторы осуществляется механизм обратной связи, обеспечивающий подавление выработки ренина в почках. При приёме АРА и соответственно блокаде AT₁-рецепторов секреция ренина в почках не только не подавляется, а, напротив, повышается. До включения в исследование АРА принимали только 13 пациентов, различия между группами были недостоверны, однако при присоединении пациентов, принимавших АРА, к числу принимавших иАПФ, сохранялась та же тенденция: положительная корреляционная взаимосвязь (*r* = 0,17, *p* = 0,02) и достоверно выше (*p* = 0,025) АРП (0,88 [0,58; 1,86] нг/мл в час) в группе приёма иАПФ/АРА.

Таким образом, наши данные согласуются с данными литературы, указывающими, что приём иАПФ и АРА приводит к повышению как концентрации общего ренина в плазме крови, так и АРП, чем и объясняется снижение эффективности при длительном применении препаратов этих групп. Неполная блокада РААС её традиционными ингибиторами побудила к разработке новых лекарственных средств, блокирующих активность непосредственно ренина. С учётом недавно описанных функций витамина D по взаимодействию с РААС, видится перспективным изучение эффективности дополнительного использования препаратов витамина D с оценкой его влияния на АРП и РААС в целом.

Отрицательная корреляционная взаимосвязь АРП с ЭЗВД (см. табл. 3), указывает на возможное ухудшение вазомоторной функции эндотелия при повышении АРП. В плацебоконтролируемом исследовании J. Sugden и соавт. [8] убедительно показано, что недостаточность витамина D оказывает прямое влияние на мышечную стенку сосудов, приводя к усилению сосудистой резистентности, увеличению толщины комплекса интима — медиа, в то время как при однократном приеме эргокальциферола в дозе 100 000 МЕ происходило снижение уровня ангиотензина II, улучшение ЭЗВД и снижение АД. Нами также установлено, что при гиповитаминозе D отрицательная корреляционная взаимосвязь АРП с ЭЗВД усиливается: *r* = -0,24, *p* = 0,007, но становится недостоверной в группе с оптимальным уровнем витамина D, что подчеркивает влияние витамина D как на функцию сосудистого эндотелия, так и на взаимодействие АРП с эндотелием. Аналогичные данные были получены нами

Таблица 4

Корреляционные взаимосвязи АРП с морфофункциональными показателями ЭхоКГ при уровне 25(ОН)D < 30 нг/мл

Показатель	<i>r</i>	<i>p</i> -level
Диаметр аорты, мм, на уровне:		
нисходящего отдела	0,24	0,04
восходящего отдела	0,24	0,03
дуги	0,30	0,008
ЛП, переднезадний размер, мм	0,29	0,005
ФВ ЛЖ, %	−0,26	0,01
МЖП во время диастолы, мм	0,41	0,00008
ЗС во время диастолы, мм	0,43	0,00003
ММЛЖ, г	0,26	0,02
Скорость кровотока в ЛЖ, м/с	0,29	0,01
ПП, поперечный размер, мм	0,44	0,0002
ПП верх/низ, мм	0,28	0,02
ПЖ, мм	0,33	0,002
Атеросклероз аорты	0,23	0,04

ранее у женщин с АГ II степени, находящихся в перименопаузальном периоде [22].

Приведенные в табл. 3 корреляционные взаимосвязи АРП с показателями ЭхоКГ согласуются с данными литературы, указывающими на негативное воздействие гиперактивации РААС на морфофункциональное состояние миокарда [1, 23, 24]. Негативное воздействие ренина на миокард происходит двумя путями: через ферментативное преобразование цепочки РААС, ведущее к образованию ангиотензина II, и через связывание со своими специфическими рецепторами в сердце [23], запускающими каскад внутриклеточных сигналов, приводящий к активации пролиферативных и профибротических процессов в миокарде [24]. Корреляционные взаимосвязи между АРП и показателями ЭхоКГ при гиповитаминозе D усиливаются, что представлено в табл. 4. Вместе с тем при оптимальном уровне витамина D в крови остается лишь одна достоверная корреляционная взаимосвязь: между АРП и ФВ ЛЖ ($r = -0,31$, $p = 0,046$). Это свидетельствует о положительной роли оптимального уровня витамина D в организме, способствующего снижению влияния АРП на морфофункциональное состояние миокарда, и указывает на необходимость своевременной коррекции гиповитаминоза D.

Выводы

1. При гиповитаминозе D (уровень 25-гидрокси-витамина D < 30 нг/мл) у пациентов с артериальной гипертензией активность ренина плазмы и уровень паратиреоидного гормона в сыворотке крови повышаются, а уровень нитратов/нитритов и кальция крови снижается.

2. У пациентов с артериальной гипертензией активность ренина плазмы имеет отрицательную корреляци-

онную взаимосвязь с уровнем 25-гидрокси-витамина D в сыворотке крови, что имеет важное клиническое значение.

3. Активность ренина плазмы имеет слабую отрицательную корреляционную взаимосвязь с эндотелийзависимой вазодилатацией ($r = -0,15$, $p = 0,05$), при гиповитаминозе D эта взаимосвязь усиливается ($r = -0,24$, $p = 0,007$), а при оптимальном уровне витамина D становится недостоверной, что подчеркивает влияние витамина D как на функцию сосудистого эндотелия, так и на взаимодействие АРП с эндотелием. Активность ренина плазмы имеет прямые корреляционные взаимосвязи с толщиной стенок левого желудочка, массой миокарда левого желудочка и отрицательную корреляционную взаимосвязь с фракцией выброса левого желудочка, которые больше выражены при гиповитаминозе D, что отражает влияние активности ренина плазмы на структурно-функциональное состояние миокарда.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

(остальные источники см. REFERENCES)

1. Шестакова М.В. Активность ренин-ангиотензиновой системы (РАС) жировой ткани: метаболические эффекты блокады РАС. *Ожирение и метаболизм*. 2011; 8(1): 21—5.
2. Плудовски П., Карчмаревич Э., Байер М., Картер Г., Хлебна-Сokol Д., Чех-Ковальска Ю., Дебски Р. и др. Практические рекомендации по поступлению витамина D и лечению его дефицита в центральной Европе — рекомендуемое потребление витамина D среди населения в целом и в группах риска по дефициту витамина D. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2014; 46(2): 109—18.
14. Мрочек А.Г., Нечесова Т.А., Коробко И.Ю., Ливенцева М.М., Павлова О.С., Пристром А.М. *Национальные рекомендации. Артериальная гипертензия: диагностика, лечение, профилактика*. Минск: Белорусское научное общество кардиологов; 2010.
22. Кежун Л.В., Янковская Л.В. Активность ренина плазмы, функция эндотелия и статус витамина D у женщин с артериальной гипертензией в перименопаузальном и раннем постменопаузальном периодах. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2014; 4: 37—42.

REFERENCES

1. Shestakova M.V. Aktivnost' renin-angiotenzinovy sistemy (RAS) zhirovoy tkani: metabolicheskie efekty blokady RAS. *Ozhirenie i metabolizm*. 2011; 8(1): 21—5. (in Russian)
2. Pludovski P., Karchmarevich E., Bayer M., Karter G., Khlebna-Sokol D., Chekh-Koval'ska Yu., Debbski R. et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in central Europe — recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2014; 46(2): 109—18. (in Russian)
3. Forman J.P., Giovannucci E., Holmes M.D., Bischoff-Ferrari H.A., Tworoger S.S., Willett W.C. et al. Plasma 25-hydroxy vitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension*. 2007; 49(5): 1063—9.
4. Vaidya A., Forman J.P. Vitamin D and hypertension: current evidence and future direction. *Hypertension*. 2010; 56(5): 774—9.
5. Li Y.C., Qiao G., Uskokovic M., Xiang W., Zheng W., Kong J. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2004; 89-90(1-5): 387—92.

6. Sechi L.A. Relationship of plasma renin with a prothrombotic state in hypertension: relevance for organ damage. *Am. J. Hypertens.* 2008; 21(12): 1347—53.
7. Tomaschitz A. Independent association between 1,25-dihydroxyvitamin D, 25-hydroxyvitamin D and the renin-angiotensin system: The Ludwigshafen risk and cardiovascular health (LURIC) study. *Clin. Chim. Acta.* 2010; 411(17-18): 1354—60.
8. Sugden J.A., Davies J.I., Witham M.D., Morris A.D., Struthers A.D. Vitamin D improves endothelial function in patients with Type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. *Diabet. Med.* 2008; 25(3): 320—5.
9. Wong M.S., Delansome R., Man R.Y., Vanhoutte P.M. et al. Vitamin D derivatives acutely reduce endothelium-dependent contractions in the aorta of hypertensive. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2008; 295(1): H289—96.
10. Li Y.C. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *J. Cell Biochem.* 2003; 88(2): 327—31.
11. Kong J., Qiao G., Zhang Z. et al. Targeted vitamin D receptor expression in juxtaglomerular cells suppresses renin expression independent of parathyroid hormone and calcium. *Kidney Int.* 2008; 74(12): 1577—81.
12. Vaidya A., Forman J.P., Hopkins P.N., Seely E.W., Williams J.S. 25-hydroxyvitamin D is associated with plasma renin activity and the pressor response to dietary sodium intake in Caucasians. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2011; 12(3): 311—9.
13. Imaoka M., Morimoto S., Kitano S., Fukuo F., Ogihara T. Calcium metabolism in elderly hypertensive patients: possible participation of exaggerated sodium, calcium and phosphate excretion. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1991; 18(9): 631—41.
14. Mrochek A.G., Nechesova T.A., Korobko I.Yu., Liventseva M.M., Pavlova O.S., Pristrom A.M. *Natsional'nye rekomendatsii. Arterial'naya gipertenziya: diagnostika, lechenie, profilaktika.* Minsk: Belorusskoe nauchnoe obshchestvo kardiologov; 2010. (in Russian)
15. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redón J., Zanchetti A., Böhm M. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2013; 31(7): 1281—357.
16. Moshage H., Kok B., Huizenga J.R., Jansen P.L. Nitrite and nitrate determinations in plasma: a critical evaluation. *Clin. Chem.* 1995; 41(6, Pt 1): 892—6.
17. Dzau V. The cardiovascular continuum and renin-angiotensin-aldosterone system blockade. *J. Hypertens.* 2005; 23(1, Suppl.): S9—17.
18. Molinari C., Uberti F., Grossini E., Vacca G., Carda S., Invernizzi M. et al. 1 α -25-dihydroxycholecalciferol induces nitric oxide production in cultured endothelial cells. *Cell Physiol. Biochem.* 2011; 27(6): 661—8.
19. Ekmekci A., Abaci N., Colak Ozbey N., Agayev A., Aksakal N., Oflaz H. et al. Endothelial function and endothelial nitric oxide synthase intron 4a/b polymorphism in primary hyperparathyroidism. *J. Endocrinol. Invest.* 2009; 32(7): 611—6.
20. Engeli S., Bohnke J., Gorzelniak K., Janke J., Schling P., Bader M. et al. Weight loss and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Hypertension.* 2005; 45(3): 356—62.
21. Mueller C.F., Nickenig G. Angiotensin II: One driving force behind atherogenesis. *Hypertension.* 2008; 51(2): 175—6.
22. Kezhun L.V., Jankovskaja L.V. Aktivnost' renina plazmy, funkcii jendotelija i status vitamina D u zhenshhin s arterial'noj gipertenziej v premenopauzal'nom i rannem postmenopauzal'nom periodah. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta.* 2014; (4): 37—42. (in Russian)
23. Nguyen G., Delarue F., Burcklé C., Bouzahir L., Giller T., Sraer J.D. et al. Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *J. Clin. Invest.* 2002; 109(11): 1417—27.
24. Nguyen G., Danser A.H. Prorenin and (pro)renin receptor: a review of available data from in vitro studies and experimental models in rodents. *Exp. Physiol.* 2008; 93(5): 557—63.